



WO 9602246A1

D16

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>6</sup> :

A61K 31/33, 31/445, 31/495

A1

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

1. Februar 1996 (01.02.96)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/02782

(22) Internationales Anmeldedatum: 14. Juli 1995 (14.07.95)

(30) Prioritätsdaten:  
P 44 25 146.7 15. Juli 1994 (15.07.94) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AK-  
TIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen  
(DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HELLEND AHL, Beate  
[DE/DE]; Sebastian-Kneipp-Strasse 17, D-67105 Schiffer-  
stadt (DE). LANSKY, Annegret [DE/DE]; Am Dautenberg  
21, D-64297 Darmstadt (DE). RENDENBACH-MÜLLER,  
Beatrice [DE/DE]; Portugieserweg 13, D-67435 Neustadt  
(DE). BACH, Alfred [DE/DE]; Neckarbaum 28, D-69123  
Heidelberg (DE). UNGER, Liliane [DE/DE]; Wollstrasse  
129, D-67065 Ludwigshafen (DE). TESCHENDORF, Hans-  
Jürgen [DE/DE]; Georg-Nuß-Strasse 5, D-67373 Duden-  
hofen (DE). WICKE, Carsten [DE/DE]; Ziegeleistrasse 113,  
D-67122 Altrip (DE).

(74) Anwälte: KINZEBACH, Werner usw.; Reitstötter, Kinzebach  
& Partner, Postfach 86 06 49, D-81633 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, CA, CN, CZ, FI, HU, JP,  
KR, MX, NO, NZ, RU, SI, UA, US, europäisches Patent  
(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, SE).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen  
Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen  
eintreffen.

(54) Title: USE OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS AS DOPAMINES-D<sub>3</sub> LIGANDS

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG HETEROCYCLISCHER VERBINDUNGEN ALS DOPAMIN-D<sub>3</sub> LIGANDEN

(57) Abstract

The present invention relates to the use of heterocyclic compounds of formula (I) Het - A - B - Ar in which Het A, B and Ar have the meanings given in the description. The compounds of the invention have a high affinity for the dopamine-D<sub>3</sub>-receptor and are therefore usable for the treatment of diseases responding to dopamine-D<sub>3</sub>-ligands.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von heterocyclischen Verbindungen der Formel (I) Het - A - B - Ar, worin Het, A, B und Ar die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen besitzen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen eine hohe Affinität zum Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptor und sind daher zur Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die auf Dopamin-D<sub>3</sub>-Liganden ansprechen.

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

VERWENDUNG HETEROCYCLISCHER VERBINDUNGEN ALS DOPAMIN-D<sub>3</sub> LIGANDEN

Die Erfindung betrifft die Verwendung heterocyclischer Verbindungen. Die erwähnten Verbindungen besitzen wertvolle therapeutische Eigenschaften und sind zur Behandlung von Erkrankungen  
5 brauchbar, die auf Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptorliganden ansprechen.

Verbindungen der hier in Rede stehenden Art mit physiologischer Aktivität sind bereits bekannt. So beschreibt die US-A-4,404,382  
10 entsprechende Imidazolverbindungen mit anti-allergischer Aktivität.

Die US-A-3,362,956 beschreibt ebenfalls derartige Imidazolverbindungen. Diese besitzen adrenolytische und anti-krampfbildende  
15 Aktivität.

Die DE-A-22 58 033 beschreibt Pyrazolverbindungen mit zentraldepressiver Aktivität.

20 Die DE-A-27 17 415 beschreibt Furan-, Thiophen-, Oxazol- und Thiadiazolverbindungen, die zur Behandlung von Überempfindlichkeitskrankheiten brauchbar sind.

Neuronen erhalten ihre Informationen unter anderem über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren. Es gibt zahlreiche Substanzen, welche  
25 ihre Wirkung über diese Rezeptoren ausüben. Eine davon ist Dopamin.

Es liegen gesicherte Erkenntnisse über die Anwesenheit von Dopamin und dessen physiologische Funktion als Neurotransmitter vor.  
30 Auf Dopamin ansprechende Zellen stehen im Zusammenhang mit der Etiologie von Schizophrenie und der Parkinson'schen Krankheit. Die Behandlung dieser und anderer Erkrankungen erfolgt mit Arzneimitteln, die mit den Dopaminrezeptoren in Wechselwirkung  
35 treten.

Bis 1990 waren zwei Subtypen von Dopaminrezeptoren pharmakologisch klar definiert, nämlich die D<sub>1</sub>- und D<sub>2</sub>-Rezeptoren.

Sokoloff et al., Nature 1990, 347:146-151, hat einen dritten Subtyp gefunden, nämlich die D<sub>3</sub>-Rezeptoren. Sie werden hauptsächlich im limbischen System exprimiert. Strukturell unterscheiden sich die D<sub>3</sub>-Rezeptoren von den D<sub>1</sub>- und D<sub>2</sub>-Rezeptoren in etwa der  
5 Hälfte der Aminosäurereste.

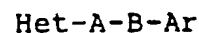
Die Wirkung von Neuroleptika wurde im allgemeinen ihrer Affinität zu den D<sub>2</sub>-Rezeptoren zugeschrieben. Neuere Rezeptorbindungsstudien haben dies bestätigt. Danach besitzen die meisten Dopamin-  
10 antagonistischen, wie Neuroleptika, hohe Affinität zu den D<sub>2</sub>-Rezeptoren, aber nur geringe Affinität zu den D<sub>3</sub>-Rezeptoren.

Bei den oben beschriebenen Verbindungen des Standes der Technik handelt es sich um solche D<sub>2</sub>-Rezeptoragonisten bzw.  
15 -antagonisten.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen eine hohe Affinität zum Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptor und eine nur geringe Affinität zum D<sub>2</sub>-Rezeptor aufweisen. Es handelt sich  
20 somit um selektive D<sub>3</sub>-Liganden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung von Verbindungen der Formel I:

25

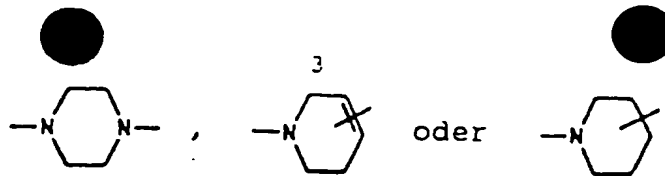


worin

30 A für eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkylen-  
gruppe steht, die gegebenenfalls wenigstens eine Gruppe umfassen kann, die ausgewählt ist unter O, S, NR<sup>4</sup>,  
CONR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>CO, COO, OCO und einer Doppel- oder Dreifach-  
bindung,

35

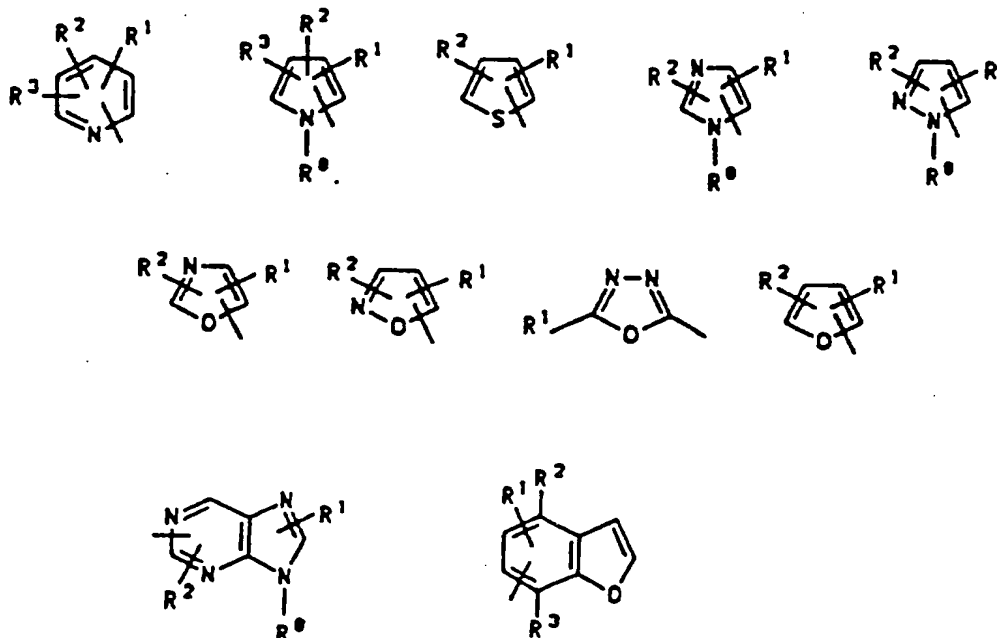
B für einen Rest der Formel:



steht,

Ar für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Triazinyl steht, wobei Ar gegebenenfalls ein bis vier Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter  $OR^4$ ,  $C_1-C_8$ -Alkyl,  $C_2-C_8$ -Alkenyl,  $C_2-C_8$ -Alkynyl, Halogen, CN,  $CO_2R^4$ ,  $NO_2$ ,  $SO_2R^4$ ,  $SO_3R^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $SR^4$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , einem 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen, aromatischen oder nicht-aromatischen Ring und einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen oder nicht-aromatischen Ring mit 1 bis 3 Heteroatomen, die ausgewählt sind unter O, S und N, wobei der carbocyclische oder der heterocyclische Ring gegebenenfalls substituiert ist durch  $C_1-C_8$ -Alkyl, Halogen,  $OC_1-C_8$ -Alkyl, OH,  $NO_2$  oder  $CF_3$ , und wobei Ar gegebenenfalls auch mit einem carbocyclischen oder heterocyclischen Ring der oben definierten Art kondensiert sein kann,

Het für eine Gruppe steht, die ausgewählt ist unter



worin

$R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  unabhängig voneinander für H, Halogen,  $OR^5$ ,  $NR^4R^5$ ,  $SR^4$ ,  $CF_3$ , CN,  $CO_2R^4$  oder  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl, das gegebenenfalls substituiert ist durch OH,  $OC_1$ - $C_8$ -Alkyl oder Halogen stehen,

5

$R^4$  für H oder  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH,  $OC_1$ - $C_8$ -Alkyl oder Halogen substituiert ist, steht;

10

$R^5$  die für  $R^4$  angegebenen Bedeutungen besitzt oder für  $COR^4$  oder  $CO_2R^4$  steht;

$R^8$  die für  $R^5$  angegebenen Bedeutungen besitzt,

15

und der Salze davon mit physiologisch verträglichen Säuren,

zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die auf Dopamin- $D_3$ -Rezeptorantagonisten bzw. -agonisten ansprechen.

20 Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen handelt es sich um selektive Dopamin- $D_3$ -Rezeptor-Liganden, die regioselektiv im limbischen System angreifen. Sie sind aufgrund ihrer geringen Affinität zum  $D_2$ -Rezeptor nebenwirkungsärmer als die klassischen Neuroleptika, bei denen es sich um  $D_2$ -Antagonisten handelt. Die Verbindungen sind daher zur Behandlung von Erkrankungen brauchbar,  
25 die auf Dopamin- $D_3$ -Rezeptorantagonisten bzw. -agonisten ansprechen, z.B. zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems, insbesondere Schizophrenie, Depressionen, Neurosen und Psychosen. Außerdem sind sie zur Behandlung von Schlafstörungen  
30 und Übelkeit und als Antihistaminika brauchbar.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung besitzen die nachfolgenden Ausdrücke die anschließend angegebenen Bedeutungen:

35 Alkyl (auch in Resten wie Alkoxy, Alkylamino etc.) bedeutet eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und insbesondere

1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Die Alkylgruppe kann einen oder mehrere Substituenten aufweisen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter OH und  $\text{OC}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$ .

- 5 Beispiele für eine Alkylgruppe sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, t-Butyl etc.

Alkylen steht für geradkettige oder verzweigte Reste mit vorzugsweise 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, besonders bevorzugt 3 bis 8 Kohlenstoffatomen und insbesondere 3 bis 6 Kohlenstoffatomen.

Die Alkylengruppen können gegebenenfalls wenigstens eine der oben angegebenen Gruppen umfassen. Diese kann - ebenso wie die erwähnte Doppel- oder Dreifachbindung - in der Alkylenkette an beliebiger Stelle oder am Ende der Kette angeordnet sein, so daß sie die Kette mit dem heterocyclischen Rest verbindet. Letzteres ist bevorzugt. Wenn die Alkylengruppe eine Doppel- oder Dreifachbindung umfaßt, besitzt sie mindestens drei Kohlenstoffatome in der Kette.

20

Halogen bedeutet F, Cl, Br, I und insbesondere Cl, Br, I.

Der Rest Ar kann einen, zwei, drei oder vier Substituenten aufweisen. Die Substituenten können an jeder Position des Phenylrings angeordnet sein. Vorzugsweise befindet sich jedoch mindestens einer in m-Position.

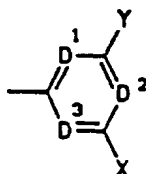
25

Vorzugsweise sind sie unabhängig voneinander ausgewählt unter H,  $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$ ,  $\text{OC}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3$ , CN, Halogen,  $\text{SO}_2\text{OR}^4$  und  $\text{CO}_2\text{R}^4$ .

30

Ar weist vorzugsweise wenigstens einen Substituenten auf und steht insbesondere für

35



worin  $D^1$ ,  $D^2$  und  $D^3$  unabhängig voneinander für CH oder N stehen und X und Y für H oder die oben bzw. nachfolgend angegebenen Bedeutungen stehen.

- 5 Vorzugsweise stehen  $D^1$ ,  $D^2$  und  $D^3$  für CH oder  $D^1$  für N und  $D^2$  und  $D^3$  für CH. Wenn einer der Substituenten des Restes Ar für einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring steht, so handelt es sich beispielsweise um eine Pyrrolidin-, Piperidin-, Morpholin-, Piperazin-, Pyridin-, Pyrimidin-, Triazin-, Pyrrol-, Thiophen-,  
 10 Thiazol-, Imidazol-, Oxazol-, Isoxazol-, Pyrazol-, oder Thiadiazolrest.

- Wenn einer der Substituenten des Restes Ar für einen carbocyclischen Rest steht, handelt es sich insbesondere um einen Phenyl-,  
 15 Cyclophenyl- oder Cyclohexylrest.

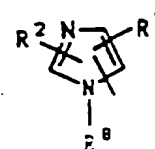
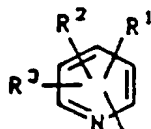
- Wenn einer der Substituenten des Restes Ar für  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl steht, ist ein verzweigter Rest, insbesondere die Isopropyl- oder t-Butylgruppe, bevorzugt.

- 20 Wenn Ar mit einem carbocyclischen oder heterocyclischen Rest kondensiert ist, steht Ar insbesondere für einen Naphthalin-, Di- oder Tetrahydronaphthalin-, Chinolin-, Di- oder Tetrahydro-chinolin-, Indol-, Dihydroindol-, Benzimidazol-, Benzothiazol-, Ben-  
 25 zothiadiazol-, Benzopyrrol- oder Benzotriazolrest.

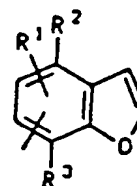
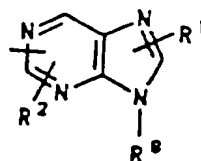
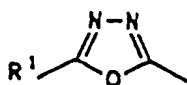
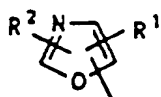
- Eine bevorzugte Ausführungsform sind die Verbindungen der Formel I, worin A für  $C_1$ - $C_8$ -Alkylen steht, das ein Sauerstoff- oder Schwefelstoffatom oder die Gruppe  $CONR^4$ , insbesondere O oder S,  
 30 umfassen kann.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform sind die Verbindungen der Formel I, worin Het für eine Gruppe der folgenden allgemeinen Formeln steht:

35

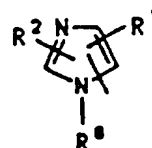
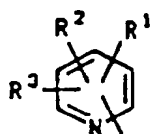




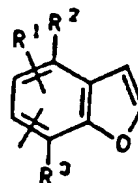
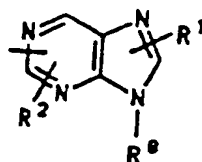


5

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform sind die Verbindungen der Formel I, worin Het für eine Gruppe der folgenden allgemeinen Formeln steht:

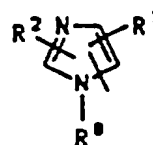
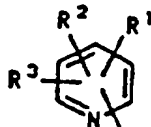


15



20

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform sind die Verbindungen der Formel I, worin Het für eine Gruppe der allgemeinen Formeln steht:



30

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>8</sup> besitzen dabei stets die oben angegebenen Bedeutungen.

35

Vorzugsweise stehen R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, und R<sup>3</sup> unabhängig voneinander für H, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, OR<sup>5</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, CF<sub>3</sub> oder Halogen.

Vorzugsweise weist der Rest Het einen oder zwei, insbesondere einen Substituenten auf.

Wenn Het für einen Pyridinrest steht, sind  $R^1$ ,  $R^2$ , und  $R^3$  vorzugsweise und unabhängig ausgewählt unter H, Halogen,  $OR^5$ ,  $NR^4R^5$ ,  $CF_3$ ,  $CO_2R^4$  und  $C_1-C_8$ -Alkyl.

Wenn Het für einen Thiophenrest steht, sind  $R^1$  und  $R^2$  vorzugsweise und unabhängig ausgewählt unter Halogen und  $C_1-C_8$ -Alkyl.

10

Wenn Het für einen Purinrest steht, dann steht A vorzugsweise für  $S-C_4-C_7$ -Alkyl.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform steht A für eine  $C_3-C_6$ -Alkylengruppe, die gegebenenfalls S, O oder  $CONR^4$  umfassen kann.

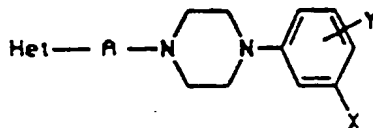
X steht vorzugsweise für H,  $CF_3$ , CN, Halogen,  $NO_2$ ,  $CHF_2$ ,  $C_1-C_8$ -Alkyl, insbesondere  $C_2-C_4$ -Alkyl,  $SO_2R^4$  oder  $CO_2R^4$  und insbesondere für H,  $CF_3$ , Halogen,  $CHF_2$ ,  $C_1-C_8$ -Alkyl oder CN. Besonders bevorzugt steht X für  $CF_3$ ,  $CHF_2$  oder  $C_2-C_4$ -Alkyl.

20

Y steht vorzugsweise für  $C_1-C_8$ -Alkyl, insbesondere  $C_2-C_4$ -Alkyl, oder Wasserstoff.

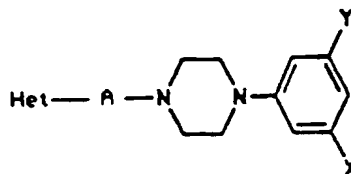
Eine besonders bevorzugte Ausführungsform sind die Verbindungen der Formel Ia:

30



und insbesondere die Verbindungen der Formel Ib:

35



worin A, Het, X und Y die oben angegebenen Bedeutungen besitzen. Insbesondere stehen in den Formeln Ia und Ib X für  $\text{CF}_3$  und Y für H bzw. X und Y beide für  $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$ .

5

Die Erfindung umfaßt auch die Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I, mit physiologisch verträglichen Säuren. Als physiologisch verträgliche organische und anorganische Säuren kommen beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Weinsäure, Adipinsäure oder Benzoesäure in Betracht. Weitere brauchbare Säuren sind in Fortschritte der Arzneimittelforschung, Band 10, Seiten 224 ff., Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart, 1966, beschrieben.

15

Die Verbindungen der Formeln I können ein oder mehrere Asymmetriezentren aufweisen. Zur Erfindung zählen daher nicht nur die Racemate, sondern auch die betreffenden Enantiomere und Diastereomere. Auch die jeweiligen tautomeren Formen zählen zur Erfindung.

20

Soweit die Verbindungen der Formel I neu sind, erfolgt ihre Herstellung analog zu dem eingangs erwähnten Stand der Technik nach dem Fachmann geläufigen Methoden.

25

Zur Behandlung der oben erwähnten Erkrankungen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal) verabreicht. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachen-Raum erfolgen.

30

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis etwa 10 bis 1000 mg pro Patient und Tag bei oraler Gabe und etwa 1 bis 500 mg pro Patient und Tag bei parenteraler Gabe.

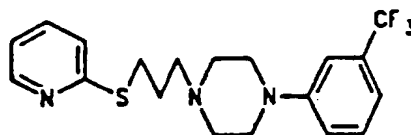
35

Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Mittel, die die erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten. Diese Mittel liegen in den üblichen galenischen Applikationsformen in fester oder flüssiger Form vor, beispielsweise als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen oder Sprays. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln, wie Tablettenbindemitteln, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al., Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 1 bis 99 Gew.-%.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne sie zu begrenzen.

#### Beispiel 1

2-[3-(4-{3-Trifluormethylphenyl}piperazinyl)-propylthiol]-pyridin



25

a) 1-(3-Chlorpropyl)-4-(3-trifluormethylphenyl)piperazin

30 g (0,13 mol) Trifluormethylphenylpiperazin, 23 g (0,146 mol) 1,3-Bromchlorpropan und 15 g (0,148 mol) Triethylamin wurden in 200 ml THF 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurde abgesaugt und eingeeengt. Der zähflüssige Rückstand wurde mit Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet und anschließend eingeeengt. Als Rückstand erhielt man 39 g Produkt als gelbliches Öl (quantitative Ausbeute).

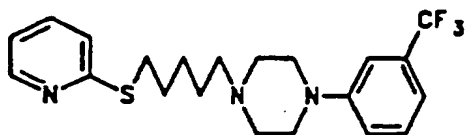
- b) 2-[3-(4-{Trifluormethylphenyl}piperazinyl)-propylthio]-pyridin

1,11 g (10 mmol) 2-Mercaptopyridin, 3,1 g (10,1 mmol) 1-(3-Chlorpropyl)-4-(3-trifluormethylphenyl)piperazin und 1,5 g (15 mmol) Triethylamin wurden in 5 ml DMF 1 Stunde bei 100°C gerührt. Anschließend wurde auf 5%-ige Salzsäure gegossen und mit Essigester extrahiert. Nach Alkalisieren der wäßrigen Phase mit Natronlauge wurde wieder mit Essigester extrahiert, die organische Phase über  $MgSO_4$  getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (Laufmittel :  $CH_2Cl_2/CH_3OH = 98/2$ ). Es wurden 2,5 g Produkt als gelbliches Öl erhalten (= 65 % Ausbeute).

H-NMR [ $\delta$ ,ppm]: 1,95 (2H); 2,55 (2H); 2,62 (4H); 3,23 (6H); 6,95 (1H); 7,05 (3H); 7,17 (1H); 7,36 (1H); 7,48 (1H); 8,42 (1H)

### Beispiel 2

- 20 2-[5-(4-{3-Trifluormethylphenyl}piperazinyl)-pentylmercapto]-pyridin



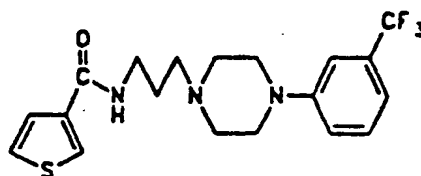
b) 2-[5-(4-{3-Trifluormethylphenyl}piperazinyl)-pentylmercapto]-pyridin

2,37 g (11 mmol) 2-(5-Chlorpentylmercapto)-pyridin, 2,78 g (12 mmol) m-Trifluormethylphenylpiperazin und 1,22 g (12,1 mmol) Triethylamin wurden in 5 ml DMF 5 Stunden bei 90°C gerührt. Anschließend wurde auf Wasser gegossen und dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Methyl-t-butylether versetzt, abgesaugt und die Mutterlauge eingeeengt. Nach chromatographischer Reinigung (Laufmittel : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH = 96/4) erhielt man 3,0 g Produkt als Öl (= 67 % Ausbeute).

H = NMR [ $\delta$ ; ppm]: 1,5 (4H); 1,75 (2H); 2,4 (2H); 2,6 (4H); 3,2 (2H); 3,25 (4H); 7,0 (1H); 7,1 (3H); 7,2 (1H); 7,35 (1H); 7,45 (1H); 8,4 (1H)

### Beispiel 3

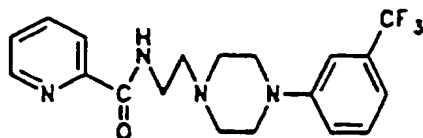
3-[3-(4-{3-Trifluormethylphenyl}piperazinyl)-propylaminocarbonyl]thiophen



Eine Mischung aus 0,76 g (5,9 mmol) 3-Thiophencarbonsäure, 1,0 g (6,2 mmol) Carbonyldiimidazol und 1 Spatelspitze Dimethylaminopyridin in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde 1/2 h bei Raumtemperatur gerührt. Zu dieser Mischung wurden 1,9 g (5,9 mmol) N-3-(Trifluormethylphenyl)-N-3-aminopropyl-piperazin getropft und über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt. Nach wäßriger Aufarbeitung wurde an SiO<sub>2</sub> (Laufmittel : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH = 10:1) chromatographiert. Das erhaltene Öl wurde in wenig CH<sub>3</sub>OH gelöst. Durch Zugabe von 0,64 g (5,5 mmol) Fumarsäure in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> erhielt man 1,3 g Produkt als weißen Feststoff. Schmp.: 124 - 125°C.

Beispiel 42-[2-(4-(3-Trifluormethylphenyl)piperazinyl)-ethylaminocarbonyl]-pyridin

5



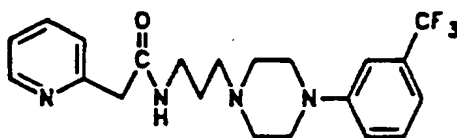
- 10 Zu einer Lösung von 0,95 g 2-Pyridincarbonsäure und 1,1 ml  $\text{NEt}_3$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden bei  $0^\circ\text{C}$  0,74 ml Chlorethylformiat getropft. Nach 15 min Rühren bei Raumtemperatur wurde erneut gekühlt und 2 g N-3-Trifluormethylphenyl-N-2-aminoethyl-piperazin wurden zuge-
- 15  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung,  $\text{NaOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingeeengt. Nach Umkristallisation aus Essigester/Heptan erhielt man 1,9 g Produkt. Schmp.:  $108 - 110^\circ\text{C}$ .

Beispiel 5

20

2-[3-(4-(3-Trifluormethylphenyl)piperazinyl)propylamino-carbonyl-methyl]-pyridin

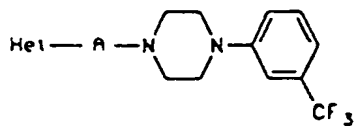
25



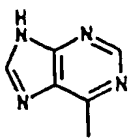
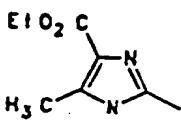
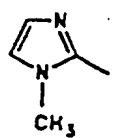
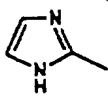
x HCl

- 30 Zu einer Lösung von 2,34 g 2-Pyridinessigsäure-(N-hydroxysuccinimid)ester in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden unter Kühlung 2,87 g N-3-Trifluormethylphenyl-N-3-aminopropyl-piperazin getropft. Die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert.
- 35 Zum Rückstand wurde wenig  $\text{CH}_3\text{OH}$  gegeben und anschließend wurde tropfenweise mit etherischer  $\text{HCl}$  versetzt. Man erhielt 2,0 g Produkt als weißen Feststoff. Schmp:  $178 - 179^\circ\text{C}$ .

In analoger Weise wurden folgende Verbindungen synthetisiert:



5

Beisp. Nr.	Het	A	physikalische Daten H-NMR [ $\delta$ ,ppm], - Schmp.
6		SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2,07(2H); 2,63(6H); 3,22(4H); 3,45(2H); 7,08(3H); 7,33(1H); 8,22(1H); 8,75(1H)
7		SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	1,35(3H); 1,92(2H); 2,48(3H); 2,65(6H); 3,15(2H); 3,28(4H); 4,3(2H); 7,08(3H); 7,35(1H)
8		SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	1,88(2H); 2,5(2H); 2,55(4H); 3,1(2H); 3,2(4H); 3,62(3H); 6,93(1H); 7,1(4H); 7,35(1H)
9		SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	1,95(2H); 2,65(6H); 3,08(2H); 3,3(4H); 7,05(5H); 7,36(1H)

10

15

20

25

30

35

40



5

10

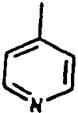
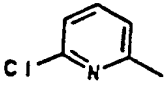
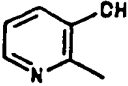
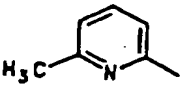
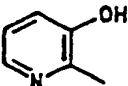
15

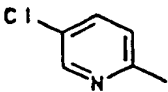
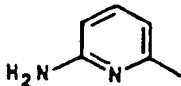
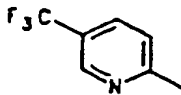
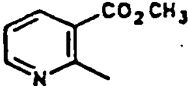
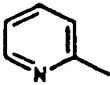
20

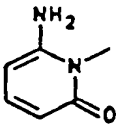
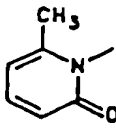
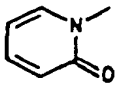
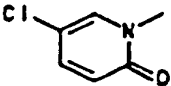
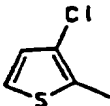
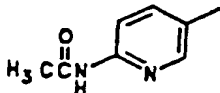
25

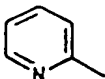
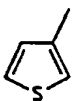
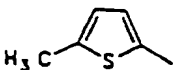
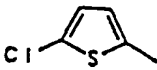
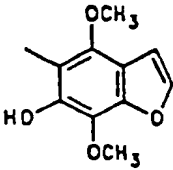
30

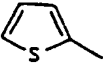
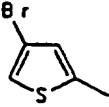
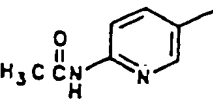
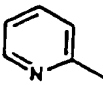
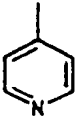
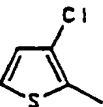
35

10		SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	1,92(2H);2,5(2H);2,6(4H); 3,08(2H);3,24(4H);7,08(5H); 7,36(1H);8,4(2H)
11		OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2,0(2H);2,56(2H);2,62(4H); 3,26(4H);4,35(2H);6,63(1H); 6,9(1H);7,1(3H);7,35(1H); 7,53(1H)
12		OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2,1(2H);2,6(6H);3,23(4H); 4,08(2H);6,22(1H);6,8(1H); 7,05(4H);7,32(1H)
13		OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2,0(2H);2,45(3H);2,6(2H); 2,65(4H);3,25(4H);4,35(2H); 6,52(1H);6,7(1H);7,08(3H); 7,35(1H);7,45(1H)
14		SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	1,9(2H);2,55(2H);2,65(4H); 3,1(2H);3,3(4H);7,1(5H); 7,35(1H);8,1(1H)

5	15		OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2,0(2H);2,55(2H);2,63(4H); 3,25(4H);4,35(2H);6,7(1H); 7,05(3H);7,35(1H);7,52(1H); 8,08(1H)
10	16		OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2,0(2H);2,6(2H);2,65(4H); 3,25(4H);4,25(4H);6,1(2H); 7,1(3H);7,35(2H)
15	17		SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	1,98(2H);2,58(2H);2,65(4H); 3,3(6H);7,1(3H);7,3(1H); 7,37(1H);7,66(1H);8,66(1H)
20	18		SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2,0(2H);2,55(2H);2,6(4H); 3,23(6H);3,93(3H);7,05(4H); 7,35(1H);8,2(1H);8,55(1H)
25	19		OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2,02(2H);2,6(6H);3,22(4H); 4,36(2H);6,75(1H);6,85(1H); 7,05(3H);7,35(1H);7,55(1H); 8,15(1H)
30				
35				
40				

5	20		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	2,1(2H);2,38(2H);2,65(4H); 3,25(4H);4,1(2H);5,4(1H); 5,83(2H);5,9(1H);7,1(4H); 7,35(1H)
10	21		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	1,95(2H);2,4(3H);2,5(2H); 2,6(4H);3,42(4H);4,1(2H); 6,0(1H);6,42(1H);7,05(3H); 7,1(1H);7,35(1H)
15	22		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	2,0(2H);2,45(2H);2,6(4H); 3,25(4H);4,02(2H);6,15(1H); 6,57(1H);7,1(3H);7,35(3H)
20	23		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	2,0(2H);2,4(2H);2,6(4H); 3,25(4H);4,02(2H);6,55(1H); 7,1(3H);7,3(2H);7,48(1H)
25	24		$\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$	197 - 200°C (Hydrochlorid)
30	25		$\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$	208 - 209°C
35				
40				
45				

5	26		$\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$	2,52(2H);2,60(4H);3,25(6H); 3,62(2H);6,65(4H); 7,0-7,45(6H);7,75(1H); 8,18(1H);8,44(1H) Fumarat
10	27		$\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$	180 - 183°C
15	28		$\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$	2,5(3H);2,7(6H);3,3(4H); 3,55(2H);6,55(1H);6,7(1H); 7,1(3H);7,35(2H)
20	29		$\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$	2,68(6H);3,25(4H);3,55(2H); 6,6(1H);6,9(1H);7,1(3H); 7,25(1H); 7,35(1H)
25	30		$\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	1,86(2H);2,5(2H);2,65(4H); 3,25(4H);3,5(2H);3,95(6H); 6,5(1H);7,05(3H);7,3(1H); 7,75(1H);8,01(1H)
30				
35				
40				

5	31		$\text{CH}=\text{CHCONHCH}_2\text{CH}_2$ trans	230°C Dihydrochlorid
10	32		$\text{CH}=\text{CHCONHCH}_2\text{CH}_2$ trans	238 - 241°C Dihydrochlorid
15	33		$\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	198 - 200°C Fumarat
20	34		$\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	218 - 220°C Dihydrochlorid
25	35		$\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	182 - 184°C Dihydrochlorid
30	36		$\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	181 - 182°C Dihydrochlorid
35				
40				
45				

5

10

15

20

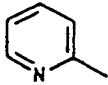
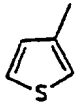
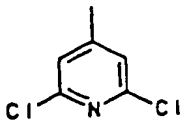
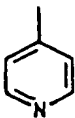
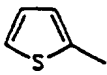
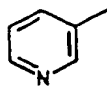
25

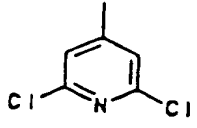

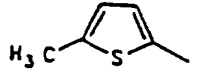
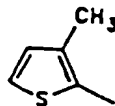
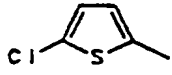
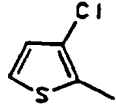
30

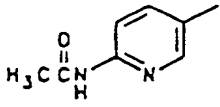
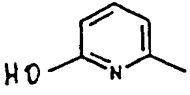
35

40

45

37		$\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$	2,45(2H);2,6(4H);3,25(6H); 3,62 (2H);6,6(4H); 7,0-7,42(6H);7,75(1H); 8,18(1H);8,85(1H) Fumarat
38		$\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$	180 - 183°C Dihydrochlorid
39		$\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$	200-201°C Dihydrochlorid
40		$\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$	178 - 180°C Dihydrochlorid
41		$\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$	148 - 150°C Dihydrochlorid
42		$\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	194 - 195°C Dihydrochlorid

5	43		$\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	201 - 202°C Dihydrochlorid
10	44		$\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	179 - 181°C Dihydrochlorid
15	45		$\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	153 - 155°C Dihydrochlorid
20	46		$\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	164 - 166°C Dihydrochlorid
25	47		$\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	138 - 139°C Dihydrochlorid
30	48		$\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$	197 - 200°C Dihydrochlorid

5	49		CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	208 - 210°C Dihydrochlorid
10				
15	50		SiCH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	1.9(2H);2.6(6H);3.1(2H); 3.38(4H);6.22(1H); 6.35(1H);7.07(3H);7.3(2H)
20				

Beispiele für galenische Applikationsformen:

25 A) Tabletten

Auf einer Tablettenpresse werden in üblicher Weise Tabletten folgender Zusammensetzung gepreßt:

- 30 40 mg Substanz des Beispiels 1  
 120 mg Maisstärke  
 13,5 mg Gelatine  
 45 mg Milchzucker  
 2,25 mg Aerosil® (chemisch reine Kieselsäure in submikrosko-  
 35 pisch feiner Verteilung)

6,75 mg Kartoffelstärke (als 6 %iger Kleister)

B) Dragees

- 40 20 mg Substanz des Beispiels 4  
 60 mg Kernmasse  
 70 mg Verzuckerungsmasse



Die Kernmasse besteht aus 9 Teilen Maisstärke, 3 Teilen Milchezucker und 1 Teil Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Mischpolymerisat 60:40. Die Verzuckerungsmasse besteht aus 5 Teilen Rohrzucker, 2 Teilen Maisstärke, 2 Teilen Calciumcarbonat und 1 Teil Talk.

5 Die so hergestellten Dragees werden anschließend mit einem magensaftresistenten Überzug versehen.

### Biologische Untersuchungen

#### 10 Rezeptorbindungsstudien

Für Bindungsstudien wurden klonierte humane D<sub>3</sub>-Rezeptor-exprimierende CCl 1,3 Mäusefibroblasten, erhältlich bei Res. Biochemicals Internat. One Strathmore Rd., Natick, MA 01760-2418 USA,

15 eingesetzt.

#### Zellpräparation

Die D<sub>3</sub> exprimierenden Zellen wurden in RPMI-1640 mit 10 % fötalem Kälberserum (GIBCO Nr. 041-32400 N); 100 E/ml Penicillin und 0,2 % Streptomycin (GIBCO BRL, Gaithersburg, MD, USA) vermehrt. Nach 48 h wurden die Zellen mit PBS gewaschen und mit 0,05 % trypsinhaltiger PBS 5 min inkubiert. Danach wurde mit Medium neutralisiert und die Zellen durch Zentrifugation bei

20 300 xg gesammelt. Zur Lyse der Zellen wurde kurz das Pellet mit Lysispuffer (5mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 10 % Glycerin) gewaschen und danach in einer Konzentration von 10<sup>7</sup> Zellen/ml Lysispuffer 30 min bei 4°C inkubiert. Die Zellen wurden bei 200 xg 10 min zentrifugiert und das Pellet in flüssigem Stickstoff gelagert.

30

#### Bindungstests

Für den D<sub>3</sub>-Rezeptorbindungstest wurden die Membranen in Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl<sub>2</sub>, 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 10µM Quinolinol, 0,1 % Ascorbinsäure und 0,1 % BSA) in einer Konzentration von ca. 10<sup>6</sup> Zellen/250 µl

35 Testansatz suspendiert und bei 30°C mit 0,1 nM <sup>125</sup>Jodsulpirid in Anwesenheit und Abwesenheit von Testsubstanz inkubiert. Die

unspezifische Bindung wurde mit  $10^{-6}$ M Spiperon bestimmt.

- Nach 60 min wurde der freie und der gebundene Radioligand durch Filtration über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Skatron, Lier, Norwegen) getrennt und die Filter mit eiskaltem Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.
- 10 Die Bestimmung der  $K_i$ -Werte erfolgte über nichtlineare Regressionsanalyse mit dem Programm LIGAND. Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen in diesem Test sehr gute Affinitäten zum  $D_3$ -Rezeptor bei guten Selektivitäten gegenüber dem  $D_2$ -Rezeptor.

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verwendung der Verbindungen der Formel I:

5

Het-A-B-Ar

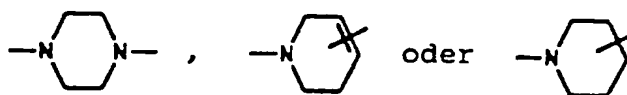
worin

10

A für eine geradkettige oder verzweigte  $C_1$ - $C_{18}$ -Alkylen-  
gruppe steht, die gegebenenfalls wenigstens eine Gruppe  
umfassen kann, die ausgewählt ist unter O, S,  $NR^4$ ,  
 $CONR^4$ ,  $NR^4CO$ , COO, OCO und einer Doppel- oder Drei-  
fachbindung,

15

B für einen Rest der Formel:



20

steht,

25

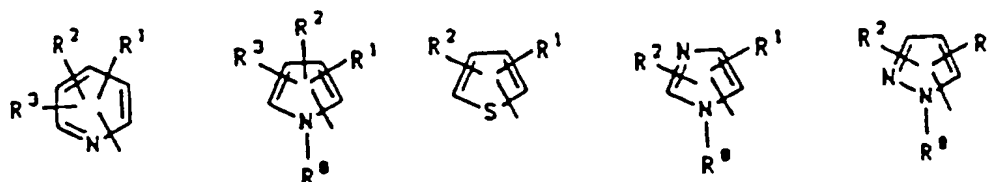
Ar für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Triazinyl steht,  
wobei Ar gegebenenfalls ein bis vier Substituenten  
aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt  
sind unter  $OR^4$ ,  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_8$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_8$ -  
Alkynyl, Halogen, CN,  $CO_2R^4$ ,  $NO_2$ ,  $SO_2R^4$ ,  $SO_3R^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  
 $SO_2NR^4R^5$ ,  $SR^4$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , einem 5- oder 6-gliedrigen  
carbocyclischen, aromatischen oder nicht-aromatischen  
Ring und einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen  
aromatischen oder nicht-aromatischen Ring mit 1 bis 3  
Heteroatomen, die ausgewählt sind unter O, S und N,  
wobei der carbocyclische oder der heterocyclische Ring  
gegebenenfalls substituiert ist durch  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl,  
Halogen,  $OC_1$ - $C_8$ -Alkyl, OH,  $NO_2$  oder  $CF_3$ , und wobei Ar  
gegebenenfalls auch mit einem carbocyclischen oder  
heterocyclischen Ring der oben definierten Art  
kondensiert sein kann,

30

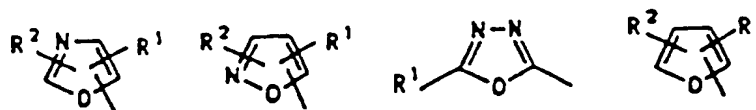
35

Het für eine Gruppe steht, die ausgewählt ist unter

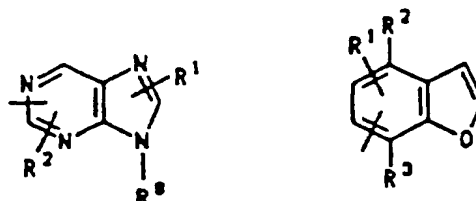
5



10



15



worin

20

$R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  unabhängig voneinander für H, Halogen,  $OR^5$ ,  $NR^4R^5$ ,  $SR^4$ ,  $CF_3$ , CN,  $CO_2R^4$  oder  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl, das gegebenenfalls substituiert ist durch OH,  $OC_1$ - $C_8$ -Alkyl oder Halogen stehen,

25

$R^4$  für H oder  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH,  $OC_1$ - $C_8$ -Alkyl oder Halogen substituiert ist, steht;

$R^5$  die für  $R^4$  angegebenen Bedeutungen besitzt oder für  $COR^4$  oder  $CO_2R^4$  steht;

30

$R^8$  die für  $R^5$  angegebenen Bedeutungen besitzt,

und der Salze davon mit physiologisch verträglichen Säuren,

zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die auf Dopamin- $D_3$ -Rezeptorantagonisten bzw. -agonisten ansprechen.

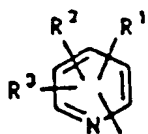
35

2. Verwendung nach Anspruch 1 von Verbindungen der Formel I,

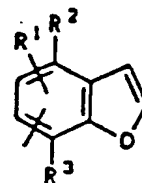
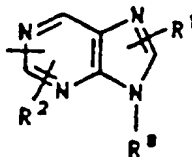
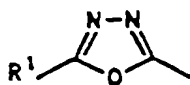
worin

Het für eine Gruppe der allgemeinen Formel:

5



10



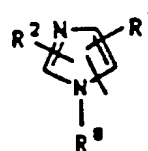
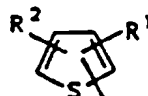
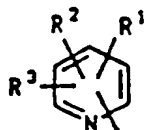
steht.

3. Verwendung nach Anspruch 2 von Verbindungen der Formel I,  
worin

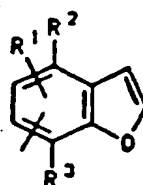
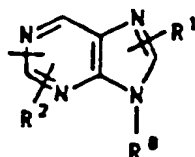
15

Het für einen Rest der allgemeinen Formel:

20



25

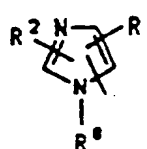
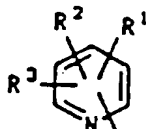


steht.

- 30 4. Verwendung nach Anspruch 2 von Verbindungen der Formel I,  
worin

Het für einen Rest der allgemeinen Formel:

35



steht.

5. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche von Verbindungen der Formel I,  
5 worin

A für eine C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylengruppe steht, die gegebenenfalls O, S oder CONR<sup>4</sup> umfaßt, und

10 Ar für Phenyl oder Pyridyl steht, das gegebenenfalls einen oder zwei Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, Halogen, SO<sub>2</sub>OR<sup>4</sup> und CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, wobei R<sup>4</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzt.

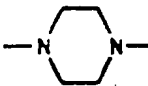
15

6. Verwendung nach Anspruch 5 von Verbindungen der Formel I, worin

20 A für eine C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylengruppe steht, die gegebenenfalls S, O oder CONR<sup>4</sup> enthalten kann,

Ar gegebenfalls einen oder zwei Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, CF<sub>3</sub>, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl und CN, und

25

B für  steht.

7. Verwendung nach Anspruch 6 von Verbindungen der Formel I, worin

30

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> jeweils unabhängig voneinander für H, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, OR<sup>5</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, CF<sub>3</sub> oder Halogen stehen,

R<sup>4</sup> für H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl steht,

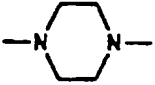
35

R<sup>5</sup> für H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl oder CO-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl steht, und

$R^8$  für H oder  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl steht.

8. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche von Verbindungen der Formel I,  
worin

A für eine  $C_3$ - $C_6$ -Alkylengruppe steht, die gegebenenfalls S, O oder CONH enthalten kann,

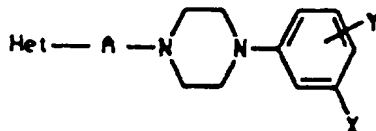
10 B für  steht und

der oder die Substituenten des Restes Ar unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H,  $CHF_2$ ,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl oder  $CF_3$ .

15

9. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche von Verbindungen der Formel Ia:

20

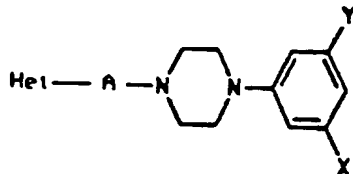


worin

- 25 Het und A die in einem der vorhergehenden Ansprüche angegebenen Bedeutungen besitzen und X und Y wie die Substituenten des Restes Ar definiert sind.

10. Verwendung nach Anspruch 9 von Verbindungen der Formel Ib:

30



35

worin

Het, A, X und Y die in Anspruch 9 angegebenen Bedeutungen besitzen.

11. Verwendung nach Anspruch 9 oder 10, wobei Y für H oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und X für CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl steht.
- 5 12. Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen, die auf Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten oder -agonisten ansprechen, wobei man einer Person, die einer derartigen Behandlung bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge einer wie in einem der Ansprüche 1 bis 11 definierten Verbindung verabreicht.



PCT/EP 95/02782

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 IPC 6 A61K31/33 31/445 A61K31/495

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE-A-16 20 016 (E. MERCK AG) 12 February 1970 see page 1; claims 1-9 ---	1-12
X	DE-A-25 13 940 (MERCK) 14 October 1976 see page 1, line 5 - page 2, line 29; claims 1,2 ---	1,5-7, 9-11
X	DE-A-22 13 808 (MERCK) 27 September 1973 see page 1 - page 2, line 11; claims 1-3 ---	1,5-11
X	DE-A-21 10 568 (MERCK) 7 September 1972 see page 1 - page 2, paragraph 1; claims 1-28 see page 4, paragraph 3 ---	1,5-12
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*A\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 December 1995

Date of mailing of the international search report

20.12.95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seegert, K

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of documents with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE-A-20 60 816 (MERCK) 29 June 1972 see page 1; claims 1-32 ---	1,5,12
X	EP-A-0 512 755 (JOHN WYETH & BROTHER LTD.) 11 November 1992 see page 7, line 17 - line 24; claims 1-12 ---	1-10,12
X	US-A-5 254 552 (AMERICAN HOME PRODUCTS CORP.) 19 October 1993 see column 2 - column 3, line 15 ---	1-3, 5-10,12
X	EP-A-0 558 245 (RECORDATI) 1 September 1993 see page 93, line 36 - line 45; claims 1-9 ---	1-10,12
P,X	US-A-5 395 835 (WARNER-LAMBERT COMPANY) 7 March 1995 see column 3, line 1 - line 60 ---	1-12
P,X	BIOORG. MED. CHEM. LETT., vol. 5, no. 3, February 1995 pages 219-222, MURRAY P. J. ET AL. 'A Novel Series of Arylpiperazines with High Affinity and Selectivity for the Dopamine D3 Receptor' see abstract see page 220; table 1 -----	1-12

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A-1620016	12-02-70	BE-A- 700732	02-01-68
		CH-A- 485751	15-02-70
		FR-M- 6682	03-02-69
		GB-A- 1124710	
		NL-A- 6709008	03-01-68
		US-A- 3491097	20-01-70
DE-A-2513940	14-10-76	US-A- 4021555	03-05-77
DE-A-2213808	27-09-73	CH-A- 576974	30-06-76
		JP-A- 49011889	01-02-74
		NL-A- 7301537	25-09-73
DE-A-2110568	07-09-72	AT-B- 317886	25-09-74
		AU-B- 456680	09-12-74
		AU-B- 3855672	09-08-73
		BE-A- 779976	29-08-72
		CA-A- 1006522	08-03-77
		CH-A- 574440	15-04-76
		FR-A,B 2128592	20-10-72
		GB-A- 1327157	15-08-73
		NL-A- 7202242	07-09-72
		SE-B- 386897	23-08-76
		US-A- 3839336	01-10-74
DE-A-2060816	29-06-72	AT-B- 320650	25-02-75
		AT-B- 320651	25-02-75
		AT-B- 320652	25-02-75
		AT-B- 317892	25-09-74
		AT-B- 318604	11-11-74
		AU-B- 457015	19-12-74
		AU-B- 3591071	24-05-72
		BE-A- 776406	08-06-72
		CA-A- 967575	13-05-75
		CH-A- 571514	15-01-76
		CH-A- 581650	15-11-76
		CH-A- 571515	15-01-76
		CH-A- 570997	31-12-75
		CH-A- 571513	15-01-76
		FR-A,B 2117971	28-07-72

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
DE-A-2060816		GB-A-	1322270	04-07-73
		NL-A-	7116991	13-06-72
		SE-B-	390306	13-12-76
		US-A-	3821234	28-06-74
-----				
EP-A-512755	11-11-92	AT-T-	115566	15-12-94
		AU-B-	645681	20-01-94
		AU-B-	1524192	05-11-92
		CN-A-	1098098	01-02-95
		DE-D-	69200893	26-01-95
		DE-T-	69200893	13-04-95
		ES-T-	2065133	01-02-95
		GB-A, B	2255337	04-11-92
		JP-A-	5170743	09-07-93
ZA-A-	9203081	28-10-93		
-----				
US-A-5254552	19-10-93	US-A-	5010078	23-04-91
		US-A-	5380725	10-01-95
		AU-B-	628341	17-09-92
		AU-B-	3502589	30-11-89
		DK-B-	168665	16-05-94
		EP-A-	0343961	29-11-89
		FI-B-	94130	13-04-95
		GB-A, B	2218988	29-11-89
		IL-A-	90279	30-03-95
		JP-A-	2015059	18-01-90
		PT-B-	90633	30-11-94
		US-A-	5106849	21-04-92
		US-A-	5278160	11-01-94
-----				
EP-A-558245	01-09-93	IT-B-	1254469	25-09-95
		AU-B-	660067	08-06-95
		AU-A-	3377393	26-08-93
		AU-B-	3629693	13-09-93
		BG-A-	98990	31-05-95
		CA-A-	2090156	26-08-93
		CZ-A-	9402059	15-02-95
		WO-A-	9317007	02-09-93
		FI-A-	943876	23-08-94
		JP-A-	6009606	18-01-94

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-558245		NO-A- 943140	25-08-94
		NZ-A- 245995	27-09-94
		US-A- 5403842	04-04-95
		ZA-A- 9301278	18-11-93
		CN-A- 1079738	22-12-93
-----			
US-A-5395835	07-03-95	AU-B- 1877495	09-10-95
		WO-A- 9525727	28-09-95
-----			

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
 IPK 6 A61K31/33 A61K31/445 A61K31/495

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE-A-16 20 016 (E. MERCK AG) 12. Februar 1970 siehe Seite 1; Ansprüche 1-9 ---	1-12
X	DE-A-25 13 940 (MERCK) 14. Oktober 1976 siehe Seite 1, Zeile 5 - Seite 2, Zeile 29; Ansprüche 1,2 ---	1,5-7, 9-11
X	DE-A-22 13 808 (MERCK) 27. September 1973 siehe Seite 1 - Seite 2, Zeile 11; Ansprüche 1-3 ---	1,5-11
X	DE-A-21 10 568 (MERCK) 7. September 1972 siehe Seite 1 - Seite 2, Absatz 1; Ansprüche 1-28 siehe Seite 4, Absatz 3 --- -/-	1,5-12

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

1. Dezember 1995

Abenddatum des internationalen Recherchenberichts

20. 12. 95

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Seegert, K

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE-A-20 60 816 (MERCK) 29.Juni 1972 siehe Seite 1; Ansprüche 1-32 ---	1,5,12
X	EP-A-0 512 755 (JOHN WYETH & BROTHER LTD.) 11.November 1992 siehe Seite 7, Zeile 17 - Zeile 24; Ansprüche 1-12 ---	1-10,12
X	US-A-5 254 552 (AMERICAN HOME PRODUCTS CORP.) 19.Oktober 1993 siehe Spalte 2 - Spalte 3, Zeile 15 ---	1-3, 5-10,12
X	EP-A-0 558 245 (RECORDATI) 1.September 1993 siehe Seite 93, Zeile 36 - Zeile 45; Ansprüche 1-9 ---	1-10,12
P,X	US-A-5 395 835 (WARNER-LAMBERT COMPANY) 7.März 1995 siehe Spalte 3, Zeile 1 - Zeile 60 ---	1-12
P,X	BIOORG. MED. CHEM. LETT., Bd. 5, Nr. 3, Februar 1995 Seiten 219-222, MURRAY P. J. ET AL. 'A Novel Series of Arylpiperazines with High Affinity and Selectivity for the Dopamine D3 Receptor' siehe Zusammenfassung siehe Seite 220; Tabelle 1 -----	1-12

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE-A-1620016	12-02-70	BE-A- 700732	02-01-68
		CH-A- 485751	15-02-70
		FR-M- 6682	03-02-69
		GB-A- 1124710	
		NL-A- 6709008	03-01-68
		US-A- 3491097	20-01-70
DE-A-2513940	14-10-76	US-A- 4021555	03-05-77
DE-A-2213808	27-09-73	CH-A- 576974	30-06-76
		JP-A- 49011889	01-02-74
		NL-A- 7301537	25-09-73
DE-A-2110568	07-09-72	AT-B- 317886	25-09-74
		AU-B- 456680	09-12-74
		AU-B- 3855672	09-08-73
		BE-A- 779976	29-08-72
		CA-A- 1006522	08-03-77
		CH-A- 574440	15-04-76
		FR-A,B 2128592	20-10-72
		GB-A- 1327157	15-08-73
		NL-A- 7202242	07-09-72
		SE-B- 386897	23-08-76
		US-A- 3839336	01-10-74
DE-A-2060816	29-06-72	AT-B- 320650	25-02-75
		AT-B- 320651	25-02-75
		AT-B- 320652	25-02-75
		AT-B- 317892	25-09-74
		AT-B- 318604	11-11-74
		AU-B- 457015	19-12-74
		AU-B- 3591071	24-05-72
		BE-A- 776406	08-06-72
		CA-A- 967575	13-05-75
		CH-A- 571514	15-01-76
		CH-A- 581650	15-11-76
		CH-A- 571515	15-01-76
		CH-A- 570997	31-12-75
		CH-A- 571513	15-01-76
		FR-A,B 2117971	28-07-72



Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE-A-2060816		GB-A- 1322270	04-07-73
		NL-A- 7116991	13-06-72
		SE-B- 390306	13-12-76
		US-A- 3821234	28-06-74
-----			
EP-A-512755	11-11-92	AT-T- 115566	15-12-94
		AU-B- 645681	20-01-94
		AU-B- 1524192	05-11-92
		CN-A- 1098098	01-02-95
		DE-D- 69200893	26-01-95
		DE-T- 69200893	13-04-95
		ES-T- 2065133	01-02-95
		GB-A, B 2255337	04-11-92
		JP-A- 5170743	09-07-93
		ZA-A- 9203081	28-10-93
-----			
US-A-5254552	19-10-93	US-A- 5010078	23-04-91
		US-A- 5380725	10-01-95
		AU-B- 628341	17-09-92
		AU-B- 3502589	30-11-89
		DK-B- 168665	16-05-94
		EP-A- 0343961	29-11-89
		FI-B- 94130	13-04-95
		GB-A, B 2218988	29-11-89
		IL-A- 90279	30-03-95
		JP-A- 2015059	18-01-90
		PT-B- 90633	30-11-94
		US-A- 5106849	21-04-92
		US-A- 5278160	11-01-94
-----			
EP-A-558245	01-09-93	IT-B- 1254469	25-09-95
		AU-B- 660067	08-06-95
		AU-A- 3377393	26-08-93
		AU-B- 3629693	13-09-93
		BG-A- 98990	31-05-95
		CA-A- 2090156	26-08-93
		CZ-A- 9402059	15-02-95
		WO-A- 9317007	02-09-93
		FI-A- 943876	23-08-94
		JP-A- 6009606	18-01-94

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Öffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der eröffnunglichung
EP-A-558245		NO-A- 943140	25-08-94
		NZ-A- 245995	27-09-94
		US-A- 5403842	04-04-95
		ZA-A- 9301278	18-11-93
		CN-A- 1079738	22-12-93
-----			
US-A-5395835	07-03-95	AU-B- 1877495	09-10-95
		WO-A- 9525727	28-09-95
-----			

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKewed/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☒ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**